UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946 — N° 60

LE PROBLÈME DES ANTIVITAMINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 27 Mars 1946

PAR

Jeanne-Louisa-Eliane BROUQUI

LICENCIÉE EN DROIT

DIPLÔMÉE D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE DROIT

Née à Etampes (Seine-et Oise), le 12 Janvier 1914

Examinateurs de la Thèse :

MM. CREYX, professeur ..... *Président*

CHELLE, professeur .....

DE GRAILLY, professeur ..... *Juges*

MANDOUL, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

1946

BROUQUI (Jeanne-Louisa-Eliane)

Le Problème des antivitamines. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 38 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 60.)

BROUQUI (Jeanne-Louisa-Eliane)

Le Problème des antivitamines. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 38 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 60.)

BROUQUI (Jeanne-Louisa-Eliane)

Le Problème des antivitamines. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 38 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 60.)

BROUQUI (Jeanne-Louisa-Eliane)

Le Problème des antivitamines. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 38 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 60.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536503_0066

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946 – N° 60

LE PROBLÈME DES ANTIVITAMINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 27 Mars 1946

PAR

Jeanne-Louisa-Eliane BROUQUI

LICENCIÉE EN DROIT

DIPLÔMÉE D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE DROIT

Née à Etampes (Seine-et Oise), le 12 Janvier 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur..... *Président*

CHELLE, professeur.....

DE GRAILLY, professeur..... *Juges*

MANDOUL, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

—

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	N...
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	N...
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	N...
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	N...
Médecine générale	PIECHAUD / N... / N... / BROUSTET / N... / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / N...
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU

	MM.
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR / CHAVANNAZ

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR J. MASQUELIER

PHARMACIEN

A MONSIEUR J. TABONE

ASSISTANT A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. TAYEAU

CHARGÉ DE COURS DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

CHARGÉ DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Qui nous ont fourni de précieux renseignements bibliographiques.
Hommage de reconnaissance.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MANDOUL

CHEF DE LABORATOIRE A L'INSTITUT PASTEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a toujours très aimablement acceuillie dans son service et qui nous fait le grand honneur de présider notre thèse.
Hommage très respectueux.

LE PROBLÈME DES ANTIVITAMINES

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons aujourd'hui nous a été inspiré par la nécessité de mettre à jour les acquisitions récentes dans le domaine de la biochimie relatif aux biocatalyseurs.

Mais ce domaine est devenu si étendu qu'il fallait, pour ne pas déborder le cadre du présent travail, se borner à l'étude d'une seule de ses phases.

Nous avons alors choisi la question des antivitamines, notion assez nouvelle et qui commence seulement à prendre place au milieu de toutes les révélations scientifiques de l'après-guerre.

Le temps n'est pas encore bien loin où, privé de tout lien avec les milieux scientifiques étrangers, il eut été impossible à un étudiant de notre pays de réunir les matériaux essentiels à l'élaboration d'un tel travail. Notre isolement intellectuel a brusquement pris fin, et déjà nous sommes émerveillés par le splendide essor qu'a pris la biochimie pendant ces six dernières années.

Heureuse science qui, jusqu'à présent, a toujours contribué au mieux-être de la personne humaine. Le travail que nous présentons ici n'est qu'un faible aperçu de ses immenses possibilités dans l'avenir.

CHAPITRE PREMIER

Les origines de la notion d'antivitamine

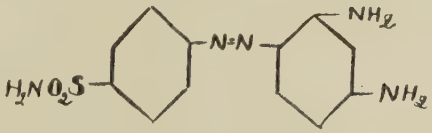
Il semble difficile, à première vue, d'établir des rapports étroits entre le mode d'action des vitamines, dont l'étude se confond avec celle des biocatalyseurs, et l'activité plus récemment connue des médicaments anti-infectieux que sont les sulfamides.

C'est cependant l'étude approfondie de ces derniers, tant *in vitro* que sur l'organisme infecté, qui a donné naissance à la notion d'antivitamine, dont l'importance grandit chaque jour.

La chimiothérapie antimicrobienne par le para-amino-phényl-sulfamide et ses dérivés est une acquisition récente de la thérapeutique.

Ce n'est qu'en 1935 que Domagk et ses collaborateurs Mietzsch et Klarer ont fait connaître les propriétés anti-streptococciques de la sulfamidochrysoïdine. Ce composé chimique n'avait pas été choisi par hasard. Depuis les travaux d'Ehrlich en Allemagne, de Nicolle et Mesnil en France, on savait en effet que le groupement azoïque : — N = N — conférait aux matières colorantes le renfermant une activité trypanocide souvent intense. Dans cette catégorie rentrent le *Trypanorouge (Trypanrot)* et l'*Afridol violet*, chacun de ces deux corps renfermant deux fois la fonction azoïque dans leur molécule.

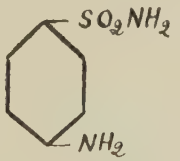
Or, la sulfamidochrysoïdine ou Prontosil de Domagk est, elle aussi, un colorant azoïque.



Prontosil.

L'indice chimiothérapique du Prontosil, assez élevé, le rend peu toxique vis-à-vis des animaux de laboratoire, et lui permet de guérir des souris infectées par le streptocoque. Des essais cliniques sont tout aussi concluants, mais, fait étrange, l'expérimentation *in vitro* conduit à un échec : les bactéries résistent dans ces conditions à de fortes doses de l'azoïque. Que se passe-t-il donc lors de la résorption de ce médicament par l'organisme, quel est le mécanisme de cette « activation » impossible à reproduire *in vitro* ?

M. et Mme Tréfouel, Nitti et Bovet démontrent, en 1935, que la sulfamidochrysoïdine est scindée dans l'organisme, et que la partie réellement active de sa molécule est alors libérée. Cette partie active n'est autre que le para-amino-phényl-sulfamide, de structure chimique beaucoup plus simple, n'ayant aucun rapport avec le groupement azoïque



Para-amino-phényl-sulfamide.

Mais, tandis que la sulfamidochrysoïdine manifestait une étroite spécificité antistreptococcique, le nouveau produit, appelé bientôt « sulfamide », est doué d'une grande polyvalence, s'appliquant non seulement au streptocoque, mais aussi au pneumocoque, au méningocoque, au gonocoque, au staphylocoque, aux germes de la gangrène gazeuse, etc,

Des caractères chimiothérapiques aussi intéressants ont poussé les chimistes à préparer toute une série de dérivés du para-amino-benzène-sulfamide. Le remplacement d'un des hydrogènes de la fonction sulfamide — SO_2NH_2 par différents radicaux a permis d'obtenir successivement : la sulfamidopyridine, le sulfathiazol, la sulfadiazine, possédant tous de remarquables qualités thérapeutiques. L'abaissement de la toxicité conduit à des produits bien supportés par le malade, et à indice chimiothérapique élevé.

L'action bactériostatique du sulfamide

Les premières théories, invoquant une action directe de la molécule chimique sur la bactérie, furent vite abandonnées. Lorsque l'on vit, en effet, apparaître de grandes diversités d'action du sulfamide sur un même germe, selon que l'on expérimentait *in vitro* ou *in vivo*, on dut bien admettre le rôle important joué par l'organisme dans l'action thérapeutique.

Selon Levaditi [1], le sulfamide exalte la défense de l'organisme, tout en agissant sur le germe dont il entrave l'encapsulation.

Pour R. L. Mayer [2], il y aurait transformation, dans l'organisme, du sulfamide en l'hydroxylamine correspondante, plus active que le produit lui ayant donné naissance.

C'est à Fourneau, Tréfouel, Nitti et Bovet [3] que revient l'honneur de la découverte de l'action non pas bactéricide, mais bactériostatique du sulfamide. Ces auteurs ont étudié cette action sur *Aspergillus niger*. Des recherches du même genre ont été d'ailleurs entreprises :

— par Wolff et Julius [4] sur diverses bactéries;

— par Lwoff, Nitti, M^me^ Tréfouel et M^lle^ Hamon [5] sur le Flagellé *Polytomella cœca;*

— par Lwoff, Nitti et M^me^ Tréfouel [6] sur *Escherichia coli* et *Proteus vulgaris* × 19, etc.

Voici leurs conclusions :

1° Des germes ensemencés sur milieu sulfamidé se comportent pendant quelques heures comme les germes témoins et se divisent normalement trois à cinq fois.

2° Le sulfamide ne tue pas les germes, il inhibe le développement des cultures. Celles-ci peuvent rester bloquées pendant des durées représentant plus de cent fois le temps séparant normalement deux divisions.

3° Les germes soumis à l'action du sulfamide restent vivants. Ils sont aptes à se reproduire, et le font

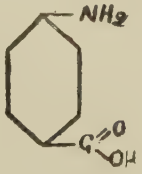
— soit lorsqu'ils se sont adaptés;

— soit lorsque l'on ajoute au milieu certains produits dits « antisulfamides ».

Antisulfamides et antivitamines

Selon Tréfouel [7], « on appelle antisulfamides les substances qui ont le pouvoir d'inhiber *in vitro* comme *in vivo* l'action bactériostatique des sulfamides ».

Les premières observations concernant de telles substances ne sont guère antérieures à 1939. On signale à cette époque l'action antisulfamide des peptones, des extraits de corps microbiens (Stamp et Camb [8], Green [9]) ou des autolysats de levures (Woods [10]). Ce dernier auteur réussit à concentrer l'action inhibitrice dans certaines fractions d'autolysats et, finalement, il identifie à l'acide para-amino-benzoïque la substance responsable de l'activité de ces fractions :



Acide para-amino-benzoïque.

En effet, Woods constate que cet acide, dont la molécule a une structure très voisine de celle du sulfamide, supprime

l'activité inhibitrice de ce dernier sur le développement du streptocoque.

Nous verrons plus loin tout ce qui découle de la découverte de Woods. Disons tout de suite qu'elle est à la base de la notion d'antivitamine.

On sait que de nombreux organismes exigent pour leur développement sur milieux synthétiques non seulement les éléments minéraux fournis par les dits milieux, mais encore certaines substances nommées « facteurs de croissance ». Ces facteurs de croissance, bien des organismes ne peuvent en faire la synthèse, et cependant ils leur sont indispensables au point que, sans eux, toute multiplication est impossible. Tel Flagellé ne peut effectuer sa croissance qu'en présence de thiazol, telle bactérie ne se reproduit qu'en présence d'hématine, d'autres exigent certains stérols, de la pyrimidine, de la lactoflavine, etc.

Kuhn [11], après avoir réussi à isoler l'acide para-amino-benzoïque des autolysats de levure (confirmant ainsi les vues de Woods), démontre alors que ce corps est en réalité un facteur de croissance indispensable à de nombreux micro-organismes. Son action, si l'on considère les doses infimes mises en jeu, est en tout point comparable à celle d'une vitamine, et c'est alors que l'acide para-amino-benzoïque prend le nom de « vitamine H' ».

Son antagoniste, le sulfamide, peut être considéré comme une antivitamine, on le nomme donc l' « antivitamine H' ».

Nous reviendrons longuement sur le couple :

Acide para-amino-benzoïque — sulfamide

ou : Vitamine H' — antivitamine H'

dans le prochain chapitre.

Il nous semblait utile de montrer, depuis son origine, la longue série de découvertes qui aboutit à cette notion nouvelle d'antivitamine, dont la présente thèse tente de dégager toute l'importance.

CHAPITRE II

L'acide para-amino-benzoïque (vitamine H') et son antagoniste, le para-amino-benzène-sulfamide

Nous avons vu au chapitre précédent que le caractère essentiel du para-amino-benzène-sulfamide, c'est-à-dire son pouvoir bactériostatique, avait été mis en évidence par Fourneau, Tréfouel, Nitti et Bovet [3] expérimentant sur *Aspergillus niger*.

Un autre caractère du sulfamide, sa grande polyvalence microbienne, ne tarda pas à attirer l'attention des chercheurs. Comment expliquer que l'action du sulfamide puisse se manifester à la fois sur le streptocoque, le gonocoque, le pneumocoque, l'*Aspergillus*, certains Flagellés..., enfin sur des germes que rien par ailleurs ne permet de rapprocher, sinon qu'ils sont tous représentants du règne végétal ?

Mac Intosh et Whitby [12] sont les premiers à avoir émis une hypothèse intéressante, permettant d'éclairer ce problème. Tout se simplifie, selon ces auteurs, si l'on admet que le sulfamide, agissant sur des germes fort différents en apparence, ne frappe chacun d'eux qu'en un point qui leur est commun. Le sulfamide réussirait à neutraliser un facteur essentiel à la reproduction microbienne. Ce facteur pourrait être soit un métabolite, soit un enzyme, dont le

sulfamide viendrait bloquer l'activité, formant avec lui une combinaison physiologiquement inutilisable.

Comme le dit fort bien J. G. Knight [13] : « C'est presque devenir un lieu commun de dire qu'une substance qui est un facteur de croissance pour une espèce d'organisme, peut être importante dans la nutrition d'espèces tout à fait différentes. De plus, on arrive à la conception complémentaire que, en général, quand un organisme ne nécessite pas un de ces facteurs de croissance dans sa nutrition, cela veut dire que cet organisme est d'ordinaire capable d'en faire la synthèse. »

Le facteur de reproduction de Mac Intosh et Whitby, s'il existe réellement, doit répondre à ces définitions, c'est-à-dire qu'étant doué du pouvoir antisulfamide *in vitro*, il doit être et un facteur essentiel pour certains organismes, et un métabolite pour d'autres. En d'autres termes, le problème posé plus haut est résolu, si l'on parvient à isoler d'un germe donné une substance qui soit à la fois antisulfamide *in vitro*, et facteur de croissance pour d'autres germes.

Dès 1939, Möller [14] étudie un facteur nouveau, provoquant une augmentation de la croissance des bacilles de fermentation lactique. Kuhn et Schwartz [15] isolent à leur tour, de la levure de bière, une substance identique, agissant à des doses infimes.

De leur côté, Stamp et Camb [8] retirent du streptocoque hémolytique une substance douée d'un pouvoir antisulfamide élevé. Green [9] isole une substance douée des mêmes propriétés en partant de *Brucella abortus;* il montre que de nombreux autres germes peuvent fournir cette substance qui, fait curieux, est strictement spécifique vis-à-vis du sulfamide et ne peut inhiber aucun autre agent bactériostatique connu.

Enfin Woods et Fildes [16], partant de l'autolysat de levures, assimilent les composés antisulfamides extraits de fractions particulièrement riches, à un seul et même corps

chimique. Ce composé renferme dans sa molécule deux groupements indispensables à son activité biologique : c'est à la fois un acide et une amine de la série aromatique. Woods émet alors l'hypothèse hardie que ces deux fonctions sont celles de l'acide para-amino-benzoïque. Les essais entrepris aussitôt confirment ses vues d'une façon éclatante : l'acide para-amino-benzoïque est un antisulfamide extrêmement puissant, agissant à des concentrations moléculaires 5.000 à 20.000 fois inférieures à celles du sulfamide.

L'acide para-amino-benzoïque est un antisulfamide

L'action antisulfamide de l'acide para-amino-benzoïque a été particulièrement bien observée par Lwof, Nitti, Mme Tréfouel et Mlle Hamon [5, 6].

Etudiant l'action du sulfamide sur le Flagellé *Polytomella cœca*, ils montrent qu'une culture bloquée dans son développement par le sulfamide prolifère à nouveau si l'on ajoute au milieu de l'acide para-amino-benzoïque en proportion convenable. Des cultures bloquées depuis des semaines repartent sous l'action de ce produit. Fait curieux, les cultures bloquées par le sulfamide renferment des individus hypertrophiés (nous reviendrons sur cette question avec quelques détails), mais tout redevient normal au point de vue morphologique des germes dès que l'on fait entrer en jeu l'acide para-amino-benzoïque.

L'activité antisulfamide de l'acide para-amino-benzoïque est en outre fonction du pH. Les auteurs définissent cette activité par le rapport :

$$\frac{\text{Concentration moléculaire du sulfamide}}{\text{Concentration moléculaire de l'acide P. A. B.}}$$

Si ce rapport est égal à 1, cela signifie que le milieu de culture renfermant des quantités équimoléculaires des deux antagonistes prolifère comme le tube témoin.

Un rapport égal à 1.500 veut dire qu'une molécule d'acide

para-amino-benzoïque neutralise l'effet de 1.500 molécules de sulfamide.

Or, dans le cas du Flagellé *Polytomella cœca,* l'activité de l'acide para-amino-benzoïque est de 1 à pH = 8,5 et de 1.480 à pH = 3,7.

Il y a de plus coïncidence entre le pH optimum et le point isoélectrique de l'acide para-amino-benzoïque. La courbe de dissociation de cet acide suit de fort près celle de l'activité antisulfamide, et montre que c'est sous sa forme non dissociée qu'il agit le mieux (fig. 1).

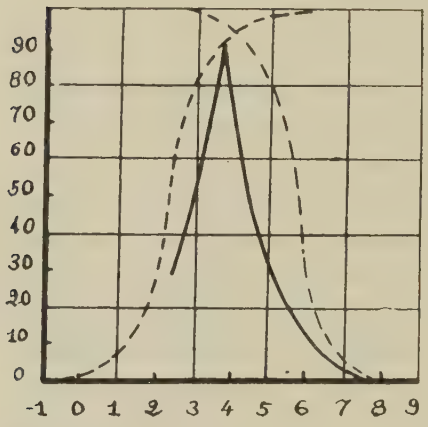


Fig. 1.

En abcisses : pH.
En ordonnées :
% d'acide non dissocié — — — —
% d'activité corrigée ————

Ces faits rentrent dans le cadre plus général de la perméabilité cellulaire, beaucoup plus grande pour les corps faiblement dissociés, s'il faut en croire les conclusions expérimentales d'Osterhout [17, 18].

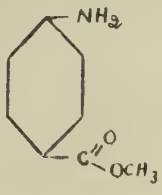
Cependant, pour d'autres germes (*Aspergillus niger*, *Escherichia coli)* les conclusions sont moins nettes.

L'acide para-amino-benzoïque est un métabolite

C'est en partant de fractions particulièrement actives d'autolysats de levures que Woods, ainsi que nous l'avons déjà vu, fut séduit par l'idée que l'acide para-amino-benzoïque pouvait bien être le facteur responsable de l'activité antisulfamide de ces autolysats.

Il restait encore à caractériser et à isoler cet acide. Ce travail fut accompli par Rubbo et Gyllipsie [19].

Kuhn [15] isole à son tour l'acide para-amino-benzoïque des levures et obtient l'ester méthylique à l'état cristallisé.



D'autres faits prouvent, sans contestation possible, que l'acide para-amino-benzoïque s'intègre dans le métabolisme de nombreux organismes. En particulier, les travaux d'Ivanovics [20] et ceux de l'école pastorienne montrent l'adaptation de certaines souches microbiennes à l'action des sulfamides. L'augmentation de la tolérance au sulfamide est bien mise en lumière dans le travail de Lwoff déjà cité [5]. Les courbes que nous extrayons de cet ouvrage montrent qu'après trois passages en milieu sulfamidé, une souche de *Polytomella cœca* s'adapte à une concentration de 300 milligrammes de sulfamide par litre au bout de quinze jours, le témoin ne pouvant résister à plus de 80 milligrammes par litre, toutes choses étant égales par ailleurs (pH, milieu de culture, concentration initiale des Flagellés, etc.) (fig. 2).

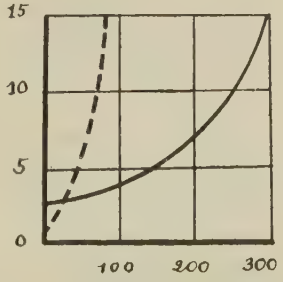


Fig. 2.

En abcisses : concentration du sulfamide en milligrammes par litre.

En ordonnées : nombre de jours nécessaire pour que la culture atteigne une densité de 1.500 Flagellés par millimètre cube.

Culture témoin — — —

Troisième passage ———

De telles expériences ont été faites sur les bactéries, en particulier sur le bacille diphtérique.

On a de fortes raisons de croire que ces processus d'adaptation des micro-organismes aux milieux sulfamidés sont dus à une augmentation de la production d'antisulfamide, et l'acide para-amino-benzoïque apparaît ici encore comme un métabolite sauvant ces organismes menacés par le sulfamide.

L'acide para-amino-benzoïque, facteur de croissance et facteur de multiplication

Pour certains germes, dont l'organisme est incapable d'effectuer la synthèse de l'acide para-amino-benzoïque, ce produit constitue un véritable facteur de croissance. Ici encore, nous citerons J. G. Knight [13] : « On peut facilement déclarer (en partant de l'étude comparative des micro-organismes) qu'il existe certains processus métaboliques fondamentaux qui sont communs et essentiels à la vie de toutes les cellules. La différence des nécessités de nutrition de différents organismes — nécessité de différents facteurs de croissance — ne reflète que leur habileté à faire la synthèse des constituants de ces processus fondamentaux du métabolisme cellulaire. »

Ausbacher [21], Moller et Schwartz [22] ont montré que le *Clostridium acetobutylicum* et le *Streptobacterium plantarum* exigent des traces d'acide para-amino-benzoïque dans leurs milieux de culture. Il s'agit bien de traces, puisqu'une dilution de 10^{-11} est encore active.

Toutefois, pour un certain nombre de germes particulièrement bien étudiés, le terme « facteur de croissance » appliqué à l'acide para-amino-benzoïque pourrait être changé en celui de « facteur de multiplication ».

En effet, les modifications morphologiques des organismes inhibés par le sulfamide, et les phénomènes d'hypertrophie que nous avons déjà signalés sont très instructifs à cet égard, parce que très précoces.

Chez le streptocoque, Lockwood [23] signale un changement notable dans l'aspect des germes dès la huitième heure : augmentation sensible de la taille des éléments, formation de chaînes beaucoup plus longues que chez les témoins.

Chez *Escherichia coli*, Luria [24] note que les bactéries deviennent plus grosses et plus réfringentes que les bac-

téries normales. Chez *Polytomella cœca* enfin, les mesures des Flagellés faites par Lwoff [5] montrent qu'en présence de sulfamide à 1/5.000, le volume moyen est quatre fois plus élevé après quarante-huit heures.

L'hypertrophie des micro-organismes est évidemment un fait connu, nullement spécifique; bon nombre de cultures âgées montrent des formes de dégénérescence hypertrophiées. Mais il est ici bien démontré que le sulfamide — et lui seul — est en cause, les milieux témoins n'étant le siège d'aucune modification morphologique.

Le sulfamide apparaît donc comme inhibant la division de ces micro-organismes, bien plus que leur croissance. Et il est logique de penser que l'acide para-amino-benzoïque joue un rôle important dans les réactions propres à la période de prédivision cellulaire, période d'activité chimique particulièrement intense [25, 26].

L'acide para-amino-benzoïque joue donc, en ce cas, le rôle de facteur de multiplication, bien plus que celui de facteur de croissance.

Pluralité des antisulfamides

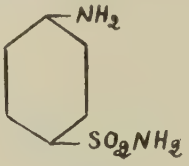
L'acide para-amino-benzoïque n'est pas le seul antisulfamide que l'on connaisse. Quelle est donc la valeur de l'antagonisme Vitamine H' - Sulfamide si la vitamine H' peut être remplacée par d'autres substances tout aussi actives qu'elle ?

Disons tout de suite que rien, à notre connaissance, n'est venu démolir l'édifice construit au prix de tant d'efforts, mais qu'au contraire les nouvelles découvertes sont venues préciser le mode d'action des antivitamines, mettant en lumière le mécanisme intime qui le régit.

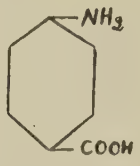
Les anesthésiques locaux

Woods, en identifiant à l'acide para-amino-benzoïque le facteur antisulfamide des autolysats de levures, avait été

guidé par la similitude étroite existant entre les molécules de ces deux corps :

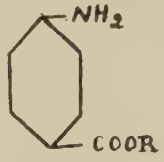


Sulfamide.

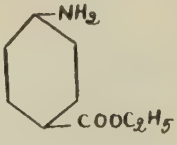


Vitamine H'.

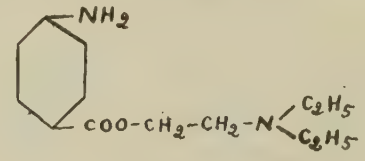
Depuis, on a recherché, parmi les composés de structure chimique voisine, d'autres corps à propriétés antisulfamides. On a étudié toute une série de corps de formule générale :



dans lesquels R représente un radical variable. Or, ces composés comptent parmi eux les esters de l'acide para-amino-benzoïque, qui ne sont autres que les anesthésiques locaux.



Anesthésine.



Novocaïne.

Les anesthésiques locaux sont doués de propriétés antisulfamides parfois très intenses [27, 28, 29, 30].

Selon Woods, la novocaïne serait à peu près aussi active que l'acide para-amino-benzoïque. Ceci confirme une observation que nous avait signalée M. Masquelier, pharmacien. Dès 1940, M. Masquelier avait remarqué, en effet, que certains médicaments utilisés en thérapeutique oto-rhino-laryngologique, médicaments consistant en une solution aqueuse de sulfamide et d'un anesthésique local, s'ils mani-

festaient des propriétés anesthésiques locales indéniables, n'avaient que peu de valeur comme agents bactériostatiques. Les flacons renfermant ces médicaments étaient, en effet, souvent envahis par des micro-organismes que la présence de sulfamide aurait dû complètement évincer. Dans de telles formes médicamenteuses, journellement prescrites en clientèle, le sulfamide est inhibé par l'anesthésique local, et ces associations créent une incompatibilité vraiment fâcheuse.

Les micro-organismes

Nous savons déjà que l'acide para-amino-benzoïque est un métabolite pour certains micro-organismes. Ceci explique que, même en milieu synthétique, ne renfermant donc pas d'antisulfamides, il faut arriver à une concentration assez élevée en sulfamide pour obtenir une action bactériostatique. Chez *Proteus vulgaris* × 19, par exemple, la concentration M/860 est inefficace; il faut une concentration M/172 pour inhiber les divisions.

Même avec de fortes concentrations en sulfamide, les bactéries ensemencées en milieu synthétique se comportent pendant quelques heures comme les bactéries témoins, c'est-à-dire qu'elles se divisent trois à cinq fois. Le sulfamide ne vient à bout de son antagoniste qu'assez tardivement, lorsque ce dernier n'est plus sécrété par le germe en état de défense. Ici encore, il y a de fortes chances pour que ce soit l'acide para-amino-benzoïque qui agisse comme métabolite.

Milieux complexes, peptones, extraits hépatiques

Bien avant la découverte des antisulfamides, on avait remarqué que les bactéries ensemencées sur milieux complexes : eau peptonée, bouillon, sang, etc., restaient insensibles à d'assez fortes concentrations en sulfamide,

Le pouvoir antisulfamide de tels milieux, en effet, n'est pas négligeable, et il a même conduit certains expérimentateurs à des conclusions erronées touchant l'action antisulfamide *in vitro*.

Selon Lwoff [5], la peptone Martin et la peptone Vaillant contiennent une quantité d'antisulfamide équivalant à 2 grammes pour 1.000 d'acide para-amino-benzoïque.

Dans un récent travail sur le pouvoir antisulfamide des peptones, Tabone [31] démontre que ces produits ne renferment pas d'acide para-amino-benzoïque, et en général pas de substances antisulfamides au sens adopté par Woods et Fildes. Mais nous verrons par la suite comment ceci s'éclaire à la lumière des récentes théories sur le mécanisme intime de l'action antivitaminique.

Enfin, Paraf et Desbordes [32] signalent les propriétés antisulfamides des extraits hépatiques et autres produits opothérapiques. Ces propriétés rejoignent vraisemblablement celles des peptones et viennent à l'appui de la notion d'antivitamine, tout comme ces dernières.

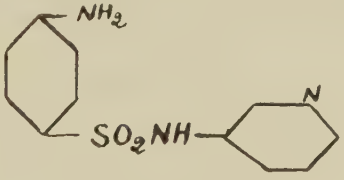
CHAPITRE III

Les différentes antivitamines connues

Antivitamine H'

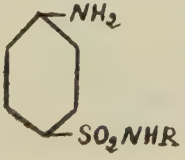
Nous avons étudié au chapitre précédent le couple antagoniste : acide para-amino-benzoïque-sulfamide, et nous avons vu que certains dérivés de l'acide para-amino-benzoïque du type R - COO - C_6H_4 - NH_2 possédaient une activité antisulfamide très marquée : entre autres les anesthésiques locaux de synthèse : anesthésine, novocaïne...

De son côté, le sulfamide n'est pas la seule antivitamine H' connue. Les dérivés résultant du remplacement d'un ou des deux hydrogènes de la fonction SO_2NH_2 jouissent des mêmes propriétés :



Sulfamidopyridine.

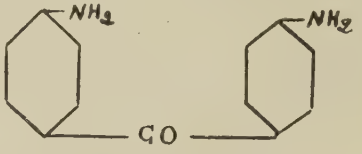
et en général tous les médicaments sulfamidés du type :



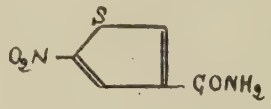
possédant la fonction aminée en para par rapport au groupement sulfamide.

On peut encore citer parmi les composés chimiques présentant les caractères d'une antivitamine H' :

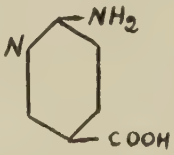
1° La p. p' diamino-benzo-phénone, que l'on peut considérer comme résultant de l'accouplement de deux molécules de vitamine H' :



2° La 5 nitrothiophène 2 carboxamide, à cycle pentagonal, et jouissant cependant de propriétés inhibitrices spécifiques vis-à-vis de la vitamine H' :

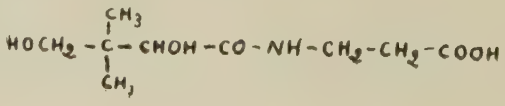


3° La 6 amino 3 carboxy pyridine, dont le noyau ne renferme pas de soufre.

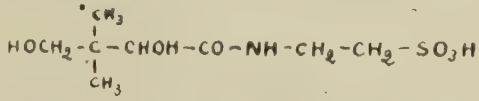


Antivitamine pantothénique

La vitamine pantothénique, isolée des levures par William [33], est une substance de croissance très répandue, indispensable à de nombreux micro-organismes, et même aux Vertébrés supérieurs. Sa structure est plus complexe que celle de la vitamine H'. Elle résulte de la condensation de la β-alanine avec l'acide α-γ-dihydroxy β-β-diméthyl-butyrique :



Kuhn [34], partant des conceptions de Woods et Fildes, et se basant sur l'antagonisme des fonctions COOH et SO_3H dans le couple vitamine H'-antivitamine H', eut l'idée de susbstituer, dans la molécule de l'acide pantothénique, la taurine à la β-alanine, façon élégante d'introduire le groupe SO_3H en respectant le reste de la molécule.



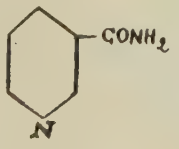
Il obtint ainsi l'acide sulfo-pantothénique, qui jouit vis-à-vis de la vitamine normale du même antagonisme opposant l'acide para-amino-benzoïque au sulfamide.

Ivanovics [35] a montré de son côté que l'acide salicylique pouvait être considéré comme antivitamine pantothénique. Les formules tout à fait différentes de ces deux corps ne semblent pas cadrer avec ce que nous avons vu jusqu'ici. Nous expliquerons cette anomalie plus loin. Disons tout de suite que l'acide salicylique ne serait pas une véritable antivitamine au sens précis où l'entendent Woods et Fildes, mais qu'il en aurait toutes les propriétés, ayant en effet le pouvoir d'entraver chez le microbe la synthèse de l'acide pantothénique.

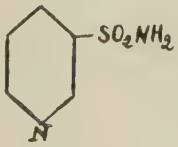
Antivitamine nicotinique

L'acide nicotinique et son amide sont des substances de croissance pour de nombreux micro-organismes [36, 37, 38, 39] et sont aussi fort utilisés en thérapeutique humaine.

Matti, Nitti, Morel et Lwoff [40] ont étudié l'action de la pyridine β-sulfamide, en raison de son analogie de constitution avec la nicotinamide, sur deux bactéries, *Escherichia coli* et *Proteus vulgaris*, ainsi que sur un Flagellé : *Polytomella cœca*.



Nicotinamide.



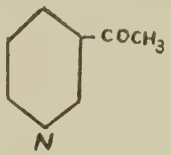
Pyridine β-sulfamide.

Les auteurs se sont heurtés à un échec : à une concentration de 1/500, la pyridine β-sulfamide est totalement dépourvue d'action inhibitrice sur les trois micro-organismes étudiés.

Cependant, ils déclarent : « Le fait aujourd'hui classique qu'un même composé peut être doué d'activité vis-à-vis d'un organisme et dépourvu d'activité vis-à-vis d'un autre doit rendre extrêmement prudente toute tentative de généralisation d'un cas particulier », et le résultat négatif de leurs expériences n'exclut pas, selon eux, la possibilité d'un antagonisme entre la pyridine β-sulfamide et la nicotinamide.

D'autres chercheurs devaient leur donner raison. Mac Ilwain en Angleterre, Möller en Allemagne [41, 42], expérimentant sur d'autres micro-organismes, ont montré que l'acide pyridine β-sulfonique était un inhibiteur parfaitement efficace de l'acide nicotinique, et que la pyridine β-sulfamide en était un autre vis-à-vis de la nicotinamide.

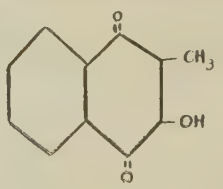
Enfin, tout récemment, Woolley [43] a décelé, chez des souris traitées par l'acétyl β-pyridine, des symptômes d'avitaminose nicotinique :



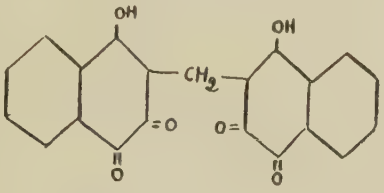
Acétyl β-pyridine.

Antivitamine K

La vitamine K est douée de propriétés antihémorragiques aujourd'hui bien connues [44]. Sous sa forme la plus simple, on peut la considérer comme la 2-méhyl-3 oxy 1-4-naphtoquinone, analogue au phtiocol retiré du bacille de Koch :

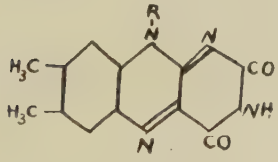


Meunier, Mentzer et leurs collaborateurs [45] ont découvert une antivitamine K, facteur hémorragique, qui résulte de l'assemblage de deux molécules de phtiocol. On retrouve ici un fait analogue à l'antagonisme acide para-amino-benzoïque-p.-p'-diamino-benzo-phénone :



Antivitamine B_2

En substituant aux deux groupements CH_3 de la lactoflavine, deux atomes de chlore, Kuhn [46] a obtenu l'antivitamine B_2, ou 6 - 7-dichloro 9-d.-riboflavine :



Vitamine B_2 (lactoflavine).

Dichlorolactoflavine.

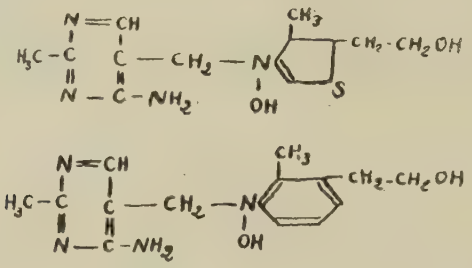
Isolactoflavine.

Emmerson et Tishler [47] montrent de leur côté que des rats traités par l'isolactoflavine présentent les symptômes d'une avitaminose B_2. Cette fois, la disparition d'un seul groupement méthyle a suffi pour créer l'antagonisme.

Antivitamine B_1

Wolley et White [48, 49], étudiant les micro-organismes pour lesquels la vitamine B_1 (aneurine, thiamine) est un facteur de croissance [50], ont constaté que si l'on remplace dans la molécule de l'aneurine le noyau thiazole par celui de la pyridine, on obtient un composé inhibant

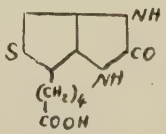
l'action de l'aneurine et pouvant être considéré comme antivitamine B_1. Les auteurs nomment ce nouveau corps la pyrithiamine.



Aneurine et pyrithiamine.

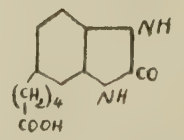
Antibiotine

Dittmer [51] et English [52] ayant préparé le dérivé sulfoné de la biotine ont constaté que ce nouveau produit entravait la croissance de certains germes *(Lactobacillus casei, Lactobacillus arabinosus, Staphylococcus aurens)*. Certains dérivés de l'uréylène benzène et de l'uréylène cyclohexane sont de même des antagonistes spécifiques de la biotine.



Biotine.

Biotine sulfonée.



Dérivé de l'uréylène cyclohexane.

CHAPITRE IV

Le mode d'action des antivitamines

Les premières hypothèses concernant le mode d'action des antivitamines se confondent avec celles qui ont été émises à propos du mode d'action du sulfamide.

Mc. Intosh et Whitby [12] sont les premiers à énoncer l'idée suivante : le pouvoir bactériostatique s'explique aisément si l'on admet que le sulfamide agit sur un enzyme bactérien intervenant dans le métabolisme du germe.

Stamp [8], ayant réussi à isoler une substance douée de propriétés antisulfamides du streptocoque, croit que cette substance pourrait faire partie d'un système enzymatique sur lequel agit le sulfamide.

Green [9] pense à son tour que la substance antisulfamide peut être considérée comme un co-enzyme.

Dix ans auparavant, en 1928, Quastel et Wooldridge [53] avaient constaté que certaines réactions enzymatiques pouvaient être inhibées par des substances à structure voisine de celle du substrat spécifique. Ces faits avaient été confirmés en 1933 par Thunberg [54].

Mais il faut arriver aux travaux de Woods et Fildes [16, 55, 56] pour trouver l'énoncé d'une théorie cohérente. Selon ces auteurs, les antivitamines sont des substances qui ont une constitution chimique si proche de celle des vitamines correspondantes qu'elles peuvent prendre leur place dans les réactions enzymatiques cellulaires et, ce faisant, bloquer l'évolution de ces réactions.

L'application de cette théorie au couple vitamine H'-sulfamide est tout à fait instructive. Le sulfamide, nous l'avons vu, est en effet un proche parent chimique de l'acide para-amino-benzoïque. Rien d'étonnant à ce qu'il manifeste une certaine affinité pour l'enzyme dont fait normalement partie la vitamine H'. Si la concentration moléculaire en sulfamide est assez élevée dans un milieu où vivent les bactéries, la vitamine H' sera déplacée de l'enzyme par action de masse. Un nouvel enzyme se formera, constitué cette fois-ci par le sulfamide, mais il ne permettra plus le développement de la bactérie.

Si cette bactérie est incapable de synthétiser suffisamment de vitamine H', la croissance reste inhibée. Sinon, la bactérie poursuit sa croissance et se multiplie.

On voit que la classification des germes selon leur sensibilité au sulfamide ne correspond pas à la réalité. Tous les germes sont, plus ou moins, sensibles au sulfamide : seules les vitesses différentes de synthèse de l'acide para-amino-benzoïque les séparent.

D'autres faits viennent confirmer la théorie de Woods et Fildes :

1° Il semble bien que le remplacement de l'acide para-amino-benzoïque par le sulfamide s'effectue sur le type chimique bien connu des réactions d'équilibre. On peut en effet déplacer la réaction dans le sens désiré : vient-on à ajouter de l'acide para-amino-benzoïque à un milieu inhibé par le sulfamide, la division microbienne repart en quelques minutes. Elle est à nouveau inhibée par une addition de sulfamide;

2° Il semble que la loi d'action de masse puisse être applicable à cette réaction. En tout cas, l'activité de l'acide para-amino-benzoïque en tant qu'antisulfamide est en relation étroite avec la dissociation de sa molécule, ainsi que l'ont montré Lwoff, Nitti et leurs collaborateurs [5];

3° Certains dérivés de l'acide para-amino-benzoïque et du sulfamide sont capables de syncristalliser. Il est de

même pour le couple vitamine B_2-antivitamine B_2 : la dichlorolactoflavine de Kuhn forme avec la lactoflavine des cristaux mixtes.

Le propre de ces substances dites isomorphes est de se prêter entre elles à toutes les substitutions possibles dans les mailles d'un réseau cristallin. La théorie de Woods et Fildes, considérant les couples antagonistes comme formés de deux substances en quelque sorte interchangeables, se trouve encore étayée par l'isomorphisme de certaines de ces substances.

Cependant, il ne faudrait pas trop insister, comme l'ont fait à tort certains biologistes, sur ces phénomènes de syncristallisation et d'isomorphisme, en vue d'expliquer les propriétés des substances antagonistes. Macheboeuf [59] a rappelé récemment fort à propos que bien souvent « l'isomorphisme au sens cristallographique du mot n'existe pas, puisque les deux antagonistes ne peuvent pas syncristalliser ». L'isomorphisme est un fait exceptionnel. Néanmoins, on ne peut nier que l'antagonisme soit souvent accompagné d'une grande similitude entre les molécules adverses.

Tayeau [57, 58] rapproche la question des antivitamines des recherches qu'il a effectuées concernant l'action des sels biliaires et des saponosides sur le sérum sanguin. Ces produits, employés selon des techniques déterminées, ont la curieuse propriété de « décoller », de chasser le cholestérol des protéines du sérum, et de se fixer à sa place, formant ainsi de nouvelles cénapses. Selon Tayeau, on peut considérer « que la vitamine H' se trouve à l'état de cénapse : vitamine H'-protéide, et que si, sur ce complexe, on fait agir le sulfamide, ce dernier chasse la vitamine H' pour former une nouvelle cénapse : sulfamide-protéide inactive ».

On ne peut nier, en effet, les rapports étroits qui unissent ces deux genres de phénomènes. Il est facile de constater, entre le cholestérol chassé et les sels biliaires ou les

saponosides qui prennent sa place, la même similitude architecturale qu'entre l'acide para-amino-benzoïque et le sulfamide, ou la lactoflavine et son dérivé dichloré, ou l'acide pantothénique et son dérivé sulfoné.

Machebœuf [59] propose, pour définir toutes ces substances, d'utiliser le terme « icélomorphe », qui met bien en lumière la similitude des formes architecturales des molécules et évite un emploi abusif du terme « isomorphisme ».

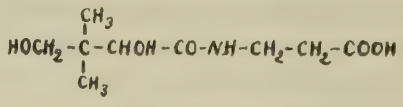
Extension de la théorie de Woods et Fildes

Nous avons laissé de côté jusqu'à présent un certain nombre de faits aberrants pour lesquels la théorie de Woods et Fildes semble être en défaut.

Le pouvoir antisulfamide des peptones, par exemple, ne peut être rattaché à la présence d'acide para-amino-benzoïque dans ces milieux, non plus qu'à une substance antisulfamide d'espèce voisine [31].

D'autre part, l'antagonisme découvert par Ivanovics [35] entre l'acide salicylique et la vitamine pantothénique ne peut être mis sur le compte d'une similitude architecturale : les molécules de ces deux composés sont en effet totalement dissemblables :

Acide salicylique.



Vitamine pantothénique.

Il résulte d'un ensemble d'expériences poursuivies sur le colibacille, sur *Proteus Morgan* et sur *Staphylococcus aureus* par Ivanovics [60], que l'action antiseptique de l'ion salicylique est due à l'action inhibitrice de cet ion sur la synthèse de l'acide pantothénique par les bactéries.

En effet, cette synthèse est à nouveau rendue possible si l'on apporte au milieu certains constituants de l'acide

pantothénique, entre autres l'acide α-γ-dihydroxy β-β-diméthyl-butyrique ou sa lactone.

Dans le cas de la vitamine pantothénique, on peut donc montrer l'existence de deux antivitamines :

1° L'acide sulfopantothénique, véritable antivitamine selon la définition classique de Woods et Fildes;

2° L'ion salicylique, qui n'a qu'une action empêchante sur la synthèse de la vitamine, la bloquant à un stade que l'on peut déterminer par l'addition du terme immédiatement supérieur.

Quant au pouvoir antisulfamide des peptones, on peut considérer que ces substances, si elles n'apportent pas la vitamine H' toute prête aux micro-organismes, facilitent grandement la synthèse de l'enzyme correspondant en apportant des éléments favorables à l'élaboration de l'apoenzyme.

On sait encore peu de choses sur la partie protéidique de cet enzyme, mais il est permis de croire qu'un apport extérieur des matériaux de construction ne peut qu'en hâter la synthèse.

Ces faits ne sont donc nullement en désaccord avec la théorie de Woods et Fildes. Ils ne prouvent qu'une chose : la complexité des systèmes enzymatiques, qui fait que l'élaboration de l'enzyme par le micro-organisme résulte de l'action d'un ensemble souvent élevé de facteurs, l'inhibition de l'un de ces facteurs entraînant un arrêt de tout le processus biochimique.

CONCLUSIONS

Nous venons de retracer brièvement les différentes étapes qui ont amené à son état actuel la notion d'antivitamine.

Partant de l'étude du mode d'action du sulfamide, et de son pouvoir bactériostatique, nous avons vu comment avaient été découverts les antisulfamides. Les travaux de Woods et Fildes, de Kuhn, et de l'école pastorienne, nous ont permis de jeter quelque lumière sur le couple antagoniste acide para-amino-benzoïque-sulfamide. Puis nous avons passé en revue les différentes antivitamines actuellement connues, nous attachant à signaler les quelques faits aberrants que nous rencontrions au passage. Enfin, une étude du mode d'action des antivitamines nous a fait saisir l'importance des réactions d'échange au sein des complexes enzymatiques, et mettre à profit la notion d'icélomorphisme créée récemment par Machebœuf.

De tout ceci, quelques conclusions pratiques peuvent être dégagées, touchant d'une part la thérapeutique par les vitamines et les sulfamides, et d'autre part la recherche de nouveaux agents en chimiothérapie.

Il est évident que l'on s'exposera à un échec dans la thérapeutique par les vitamines toutes les fois qu'on administrera, en même temps que la vitamine choisie, son antivitamine (que celle-ci soit apportée sous forme de médicament, ou renfermée dans le régime auquel le malade est soumis).

West [61], expérimentant chez le Chien carencé en acide nicotinique, a montré par exemple que l'addition aux

aliments d'un mélange d'acide nicotinique et de sulfapyridine ne provoque pas le retour à l'état normal, assuré par l'addition du seul acide au régime.

Bien mieux, si le régime ne renferme pas les matériaux nécessaires à la synthèse de la partie protéidique du système enzymatique, le traitement par le coenzyme seul sera inefficace. Kuhn [11] a remarqué que les rats nourris exclusivement de blanc d'œuf tombaient malades : leur organisme ne trouve pas dans cet aliment de quoi synthétiser le support spécifique correspondant à la biotine, ou bien il synthétise un faux support incapable de remplir le rôle physiologique normal.

Nous avons vu que, non seulement l'acide para-aminobenzoïque, mais encore les anesthésiques locaux, les peptones, les extraits opothérapiques étaient doués de propriétés antisulfamides. Il faudra donc proscrire, lors d'un traitement par les sulfamides, toutes ces substances pourtant journellement employées sous formes médicamenteuses.

Mais il faut se placer sur un plan plus élevé pour découvrir toute l'importance de la notion d'antivitamine, qui donne à la chimiothérapie une orientation toute nouvelle.

Le temps n'est plus où, pour lutter contre un germe donné, on essayait contre lui toutes les substances chimiques imaginables, un peu au hasard.

Knight [13] parle avec raison de « la puissance potentielle de cette méthode qui consiste à bâtir délibérément des modèles de substances inhibitrices d'après la structure des facteurs de croissance ».

En effet, l'étude du métabolisme d'un germe conduit à la connaissance des facteurs de croissance qui lui sont propres, et secondairement à la découverte des substances antagonistes utilisables en chimiothérapie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
M. CREYX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 26 Février 1946.
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Levaditi, Vaisman et Krasnof. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1939, **62,** 36.
2. D'après Tréfouel. — *Exp. Ann. Biochim. méd.,* 1945, **5,** 258.
3. Fourneau, Tréfouel, Nitti et Bovet. — *C. R. Soc. Biol.,* 1936, **122,** 652.
4. Wolff et Julius. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1939, **62,** 616.
5. Lwoff, Nitti, Mme Tréfouel et Mlle Hamon. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1941, **67,** 9.
6. Lwoff, Nitti et Mme Tréfouel. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1941, **67,** 173.
7. Tréfouel. — *Exp. Ann. Biochim. méd.,* 1945, **5,** 258.
8. Stamp et Camb. — *The Lancet,* 1939, **2,** 10.
9. Green. — *Brit. Journ. Exp. Pathol.,* 1940, 38.
10. Woods. — *Brit. Journ. Exp. Pathol.,* 1940, 74.
11. Kuhn. — *Die Chemie,* 1942, 4.
12. Mac Intosh et Whitby. — *The Lancet,* 1939, **1,** 431.
13. Knight. — *Bull. Soc. Chim. biol.,* 1945, **27,** 276.
14. Möller. — *Ber. Deut. Chem. Ges.,* 1940, **73,** 962.
15. Kuhn et Schwartz. — *Ber. Deut. Chem. Ges.,* 1941, **74,** 1617.
16. Woods et Fildes. — *Brit. Journ. Exp. Path.,* 1940, **21,** 74.
17. Gellhorn et Régnier. — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. Un vol., Paris, 1936.
18. Osterhout. — *Journ. gen. Physiol.,* 1925, **8,** 131.
19. Rubbo et Gyllipsie. — *Nature,* 1940, **146,** 838.
20. Ivanovics. — *Zeitschr. f. Imm. For.,* 1942, **101,** 58.
21. Ausbacher. — *Science,* 1941, **92,** 164.
22. Möller et Schwartz. — *Ber. Deut. Chem. Ges.,* 1941, **74,** 1612.
23. Lockwood. — *Journ. of Immun.,* 1938, **35,** 155.
24. Luria. — *C. R. Soc. Biol.,* 1939, **131,** 429.
25. Rapkine. — *Ann. Physiol. et Physicochimie biol.,* 1931, **7,** 382.
26. Chatton, Lwoff et Rapkine. — *C. R. Soc. Biol.,* 1931, **106,** 626.
27. Kimmig. — *Klin. Woch.,* 1941, **20,** 235.
28. Desbordes. — *C. R. Soc. Biol.,* 1943, **137,** 212.

29. Hasard et Vaille. — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138,** 174.
30. Régnier et Fayel. — *Bull. Acad. Méd.*, 1943, **127,** 397.
31. Tabone. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1944, **25,** 137.
32. Paraf et Desbordes. — *Presse médicale*, 1943, **39,** 576.
33. William. — *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53,** 783.
34. Kuhn. — *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1941, **74,** 1605.
35. Ivanovics. — *Hoppe-Seyler Z. physiol. Chim.*, 1942, **276,** 33.
36. Knight. — *Biochem. Journ.*, 1937, **31,** 731.
37. Müller. — *Journ. Bact.*, 1937, **34,** 429.
38. Fildes. — *Brit. Journ. Exp. Path.*, 1938, **28,** 239.
39. Lwoff et Querido. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129,** 1039.
40. Matti, Nitti, Morel et Lwoff. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1941, **67,** 240.
41. Mac Ilwain. — *Brit. Journ. Exp. Path.*, 1940, **21,** 136.
42. Möller et Birkofer. — *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1942, **1,** 118.
43. Woolley. — *Journ. of biol. Chem.*, 1945, **157,** 455.
44. Doisy, Thayer et leurs collaborateurs. — *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61,** 1.
45. Meunier, Mentzer, Bun Hoi et Gagniaut. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1943, **25,** 384.
46. Kuhn, Weygand et Möller. — *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1943, **76,** 1004.
47. Emmerson et Tishler. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **55,** 184.
48. Wolley et White. — *Journ. of biol. Chem.*, 1943, **149,** 285.
49. Wolley et White. — *Journ. Exp. Med.*, 1943, **78,** 489.
50. Schopfer. — *Arch. Mikrob.*, 1936, **5,** 511; 1936, **7,** 156; et 1937, **8,** 231.
51. Dittmer et Du Vigneaud. — *Science*, 1940, **100,** 129.
52. English et ses collaborateurs. — *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67,** 295.
53. Quastel et Wooldridge. — *Biochem. Journ.*, 1928, **22,** 689.
54. Thunberg. — *Bioch. Zeitschr.*, 1933, **258,** 48.
55. Fildes. — *The Lancet*, 1940, 955.
56. Woods et Fildes. — *Chemistry and Industry*, 1940, 133.
57. Tayeau. — Thèse doct. Méd., Bordeaux, 1944, p. 92.
58. Tayeau. — *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137,** 240.
59. Machebœuf. — *Exp. Ann. Bioch. méd.*, 1945, **5,** 99.
60. Ivanovics. — *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1942, **276,** 33.
61. West. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, **46,** 369.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174